

A matemática pode ajudar na luta contra o HIV?

LUIZ HENRIQUE ALVES MONTEIRO

JOSÉ ROBERTO CASTILHO PIQUEIRA

***“Using elegant
mathematical
modelling, which is
now commonplace in
HIV research, the
authors explored ...”***

***(S. Wain-Hobson,
Nature 387, 1997, p. 123).***

O modelamento matemático de um processo biológico é, frequentemente, um problema difícil. Por isso, modelos costumam resultar em descrições super-simplificadas de processos que são extremamente complexos. Porém, quando fundamentados numa firme compreensão sobre a realidade biológica, os modelos podem fornecer resultados não intuitivos a respeito da dinâmica do sistema e até sugerir novos caminhos para a experimentação. Modelos matemáticos diferem de teorias verbais por proporcionarem uma conexão precisa e explícita entre as hipóteses e as conclusões (Nowak e Bangham, 1996).

Na área da biologia das populações, o casamento entre a matemática e os modelos empíricos iniciou-se há quase um século, construindo uma história rica em tradição e conceitos importantes (Solomon, 1976; Murray, 1990). Modelos de dinâmica populacional têm sido elaborados para descrever interações entre pessoas, animais, células e, até, moléculas auto-replicas, em especulações sobre a ori-

gem da vida (Monteiro e Piqueira, 1998).

Graças ao recente desenvolvimento da computação de alto desempenho, os enfoques clássicos da biologia populacional, baseados em sistemas determinísticos de baixa dimensão, passaram a dar lugar a modelos mais realistas, com a incorporação de uma grande variedade de componentes e mecanismos (Gouesbet et alii, 1997). Esses modelos, fundamentados em oscilações não-lineares, trazem à tona padrões emergentes de comportamento do todo que não representam superposições simples dos comportamentos das partes.

De acordo com o trecho citado acima, vários aspectos da patologia causada pelo vírus HIV vêm sendo modelados matematicamente. Por exemplo, há modelos abordando aspectos imunológicos da doença, como: a dinâmica do ciclo reprodutivo do HIV (Herz et alii, 1996; Perelson et alii, 1996), o lento declínio no número de células CD4 durante o período de aparente acalmia da infecção (Essunger e Perelson, 1994), a interação entre o HIV e outras infecções oportunistas (McLean e Nowak, 1992), o surgimento de vírus resistente após o tratamento com droga única (Kirschner e Webb, 1996, 1997; Nowak et alii, 1997) e as consequências da diversidade antigênica (Nowak et alii, 1991; Nowak, 1992; De Boer e Boerlijst, 1994). Esses modelos descrevem a interação entre o vírus e o sistema imunológico do hospedeiro através de equações diferenciais. Em cada situação analisada, as variações temporais das concentrações dos filamentos virais e das células brancas de defesa, previstas pelos modelos, são similares àquelas observadas nos pacientes infectados.

Outros modelos, que tratam de aspectos epidemiológicos (May e Anderson, 1987; Anderson et alii, 1988), preocupam-se com a identificação dos tipos de dados que são necessários para fazer previsões sobre a propagação da epidemia.

Na seção 1, descrevem-se algumas características do sistema imunológico humano, do vírus e da doença. Na seção 2, expõe-se a questão fundamental sobre a Aids que ainda carece de uma resposta. Nas

seções 3 e 4, apresentam-se resultados de modelos que tratam dos aspectos imunológicos da Aids. Na seção 5, discutem-se os aspectos epidemiológicos. Na seção 6, procura-se responder sucintamente à pergunta do título.

1. O HIV E A AIDS

O homem é organismo altamente evoluído e, por isso, quimicamente muito rico. Assim, é natural que outros seres vivos tentem invadi-lo, com a intenção de aproveitar seus recursos.

Para contra-atacar, o homem possui um sistema imunológico cuja função é identificar e desfazer-se de qualquer material estranho. Esse sistema é constituído por barreiras físico-químicas, como a pele e as mucosas; por moléculas circulantes e moléculas mediadoras, como anticorpos e citocinas; e pelas células brancas de defesa, que podem ser fagócitos ou linfócitos. Talvez os macrófagos sejam o tipo mais importante de fagócitos. Os macrófagos, além de englobar e destruir as partículas estranhas, também funcionam como células apresentadoras de antígenos, ou seja, eles quebram as proteínas estranhas e exibem os fragmentos resultantes em sua superfície. Os linfócitos T auxiliares, ao reconhecerem esses fragmentos – denominados epítomos –, alertam outras células do sistema imunológico. Esse alerta é feito por intermédio da liberação de citocinas, que são proteínas curtas capazes de ativar e promover a proliferação das células responsáveis pela eliminação do invasor – os linfócitos T citolíticos, os linfócitos NK (*natural killers*) e os macrófagos – e dos linfócitos B, cuja função é produzir anticorpos, que se ligam aos antígenos, marcando-os para uma posterior destruição. Um mamífero tem em torno de 10^8 tipos diferentes de anticorpos, cada um com sua composição química única (Abbas, 1995).

Nos últimos 25 anos, foram descobertas 29 doenças infecciosas novas (Armelagos, 1998). A “doença da vaca louca”,

LUIZ HENRIQUE ALVES MONTEIRO
é professor visitante do Grupo de Biomatemática do Laboratório de Automação e Controle da Epusp.
(luizm@lac.usp.br)

JOSÉ ROBERTO CASTILHO PIQUEIRA
é professor associado do Grupo de Biomatemática do Laboratório de Automação e Controle da Epusp.
(piqueira@lac.usp.br)

causada por uma proteína infecciosa batizada de prion, e os vírus Ébola e HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) fazem parte dessa lista.

Quando a Aids (*Acquired Immuno-deficiency Syndrome*) apareceu, no início da década de 80, nem todos concordavam que ela era causada por um agente infeccioso, até então desconhecido. Alguns pesquisadores acreditavam que, como hemofílicos, usuários de droga intravenosa e homens homossexuais e bissexuais expõem-se a um grande número de antígenos estranhos, eles experimentam um alto grau de estímulo antigênico, o que levaria a um desgaste “natural” do sistema imunológico. Em 1983, o HIV foi descoberto pela equipe francesa chefiada por Luc Montagnier (Barré-Sinoussi et alii, 1983). Originalmente, esse vírus foi denominado de LAV, uma sigla para *Lymphadenopathy Virus*. Linfadenopatia ou linfonodos inchados cronicamente é um dos primeiros sinais de que algo está errado. A presença do vírus superestimula os linfócitos B, que são abundantes nos nódulos linfáticos, mantendo-os em um estado de ativação permanente. Robert C. Gallo e sua equipe também identificaram esse vírus logo em seguida (Popovic et alii, 1984), chamando-o de HTLV-III (*Human T Lymphotropic Virus III*). A equipe de Gallo tinha sido responsável pela descoberta dos primeiros retrovírus humanos leucemogênicos, as versões I e II do HTLV. Outros nomes que o vírus da Aids ganhou foram ARV (*Aids Associated Retrovirus*) e IDAV (*Immune Deficiency-associated Virus*). O nome HIV só surgiu em 1988, mediante um acordo assinado pelos presidentes Ronald Reagan e François Mitterrand, a fim de unificar a nomenclatura (Castilho e Bastos, 1997).

Em 1985, o HIV-2 foi descoberto. Esse vírus, porém, é encontrado quase que exclusivamente na África Ocidental, enquanto o HIV-1, ou simplesmente HIV, está presente na África Central e nas outras partes do mundo.

É provável que o HIV venha infectando a espécie humana desde a época da Segunda Guerra Mundial (Zhu et alii, 1998).

Atualmente, existem mais de 30 milhões de pessoas infectadas, sendo 1 milhão de crianças com menos de 15 anos. No fascículo de 9 de janeiro da revista *Science*, encontra-se a estimativa de que 16 mil indivíduos são contaminados diariamente pelo HIV, o equivalente a 5,8 milhões por ano. Mais de 90% das pessoas com o vírus vivem em países em desenvolvimento na África, Ásia e América Latina.

No Brasil, os primeiros pacientes com Aids apareceram em 1982. Mais de 120 mil casos foram relatados, desde então, ao Ministério da Saúde, o que pode corresponder a 500 mil infectados. Desses 120 mil, quase 95 mil são homens. Cerca de 60% das pessoas infectadas têm entre 25 e 39 anos. As principais formas de transmissão continuam sendo através da relação sexual entre homens e pelo uso de drogas intravenosas, mas é crescente a transmissão heterossexual. Desde 1992, a Aids é a principal causa de óbito de mulheres entre 20 e 34 anos em São Paulo (www.aids.org.br). No início da história da Aids, falava-se em grupos de risco. Imigrantes haitianos constituíam o terceiro maior grupo de risco em 1983 nos EUA, mais que os hemofílicos (Marx, 1983). Hoje, o conceito mais preciso é o de comportamento de risco.

O genoma do HIV é formado por uma cadeia com cerca de 10.000 nucleotídeos, que são as unidades que codificam a informação ao longo do material genético. Foram identificados 9 genes em seu genoma (Haseltine e Wong-Staal, 1988). Genes são padrões para a síntese de proteínas. O genoma do HIV contém regiões que podem ser classificadas como constantes, variáveis ou hipervariáveis (Nowak e May, 1992). Regiões constantes codificam vínculos funcionais importantes, que não admitem alterações na sequência de nucleotídeos. Regiões variáveis sofrem mudanças numa escala de tempo da ordem de centenas ou milhares de anos. Regiões hipervariáveis podem mudar num intervalo de tempo da ordem de meses e são responsáveis pela natureza de quase-espécie observada no vírus (Eigen, 1993). De fato,

observa-se que o HIV *in vivo* apresenta-se como uma sequência principal juntamente com uma coleção de mutantes que diferem dessa sequência em algumas posições (Cichutek et alii, 1992). No início das pesquisas, pensava-se que essa diversidade era resultado de múltiplas exposições a diferentes tipos de HIV, isto é, múltiplas contaminações. Posteriormente, verificou-se que os mutantes são gerados como decorrência de replicações errôneas. Em média, ocorre um erro por genoma em cada ciclo de replicação (Preston et alii, 1988; Roberts et alii, 1988). Embora a maioria das mutações comprometa o funcionamento do vírus, algumas podem conferir uma vantagem adaptativa. Populações desse tipo são capazes de uma adequação rápida, não apenas por causa da alta taxa de mutação, mas também devido à existência de uma grande porção de variantes. Os vários mutantes dentro de uma quasi-espécie podem exibir diferenças acentuadas com relação às suas características biológicas, tais como tropismos celulares, propriedades citopáticas e taxas de replicação (Nowak e May, 1992).

A variabilidade da sequência do HIV não é uniforme ao longo do seu genoma. Os genes *gag* e *pol*, que codificam, respectivamente, proteínas estruturais internas, e as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease, são mais conservados que o gene *env*, que codifica as glicoproteínas gp120 e gp41 da casca (envelope). No gene *env*, há cinco regiões hipervariáveis, V1 a V5. A região V3 exibe altas taxas de mutação e a mudança de um único nucleotídeo nessa região pode diminuir acentuadamente o reconhecimento pelos anticorpos neutralizantes.

Vírus são parasitas intracelulares que dependem da célula hospedeira para sobreviver e replicar. O conteúdo do HIV é constituído por dois filamentos idênticos de RNA, proteínas estruturais e enzimas. Em sua superfície, há a glicoproteína gp120, que tem alta afinidade pelo receptor de citocinas CD4 presente na superfície dos linfócitos T auxiliares e dos macrófagos. Após a ligação entre gp120 e CD4, as pa-

redes celulares do vírus e da célula hospedeira se fundem. Então, o conteúdo viral invade o interior da célula, que se torna infectada.

Em 1996, descobriu-se que o vírus necessita de um segundo receptor para penetrar numa célula hospedeira. No caso dos macrófagos, esse receptor é o CCR5; e, nos linfócitos T, é o CXCR4. No início da infecção, os vírus são M-trópicos, isto é, preferem os macrófagos. Conforme a infecção progride, eles são normalmente substituídos por filamentos T-trópicos, o que precede a queda na contagem de linfócitos T e o desenvolvimento da Aids (Fauci, 1996; O'Brien e Dean, 1997). Essa transição no tropismo viral se dá pela fixação de mutações na região V3 do gene *env*. Ainda não se sabe o que controla essa mudança. Talvez a adaptação do HIV para a entrada em células portadoras de CXCR4 represente uma vantagem biológica, pois, dessa maneira, ele encontraria um maior repertório de células infectáveis.

Em quase todos os seres vivos, a informação genética flui do DNA para o RNA, que realiza a síntese das proteínas. No HIV, esse fluxo é inicialmente revertido. Primeiro, o RNA é copiado em DNA, que, depois, serve como molde para a construção de RNAs. Esses, por sua vez, servem como molde para a síntese das proteínas virais. Devido a essa reversão inicial no fluxo da informação genética, o HIV é classificado como um retrovírus.

A enzima transcriptase reversa faz uma cópia do RNA original do vírus em DNA, que é inserido no DNA do hospedeiro através da ação de outra enzima, a integrase. Após um intervalo de tempo da ordem de 24 horas, a célula hospedeira está apta a produzir novas partículas virais, bastando, para isso, que ela seja estimulada a se dividir. A própria presença do HIV funciona como uma fonte persistente de ativação das células brancas. Uma prova de que o HIV se replica mais eficientemente em células ativadas vem da observação que a quantidade de HIV aumenta quando o sistema imunológico de indivíduos infectados é estimulado pelo desenvolvimento de infec-

ções oportunistas (Fauci, 1996).

Atualmente, as principais drogas anti-HIV são inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease. As drogas inibidoras da transcriptase reversa – AZT, ddI, ddC, d4T, 3CT, NVP – impedem a infecção de novas células, ao bloquear o processo de transcrição reversa do RNA do HIV para o DNA do hospedeiro. Essas drogas, porém, não evitam a produção de novos vírus pelas células já infectadas. O outro tipo, os inibidores de protease – saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir –, impede que as células infectadas produzam mais vírus, pois atua sobre uma enzima viral que é essencial na formação de novos vírus. Entretanto, tais drogas não evitam novas infecções das células do hospedeiro. Além disso, esses dois tipos de inibidores só agem quando o vírus está se replicando, não sendo capazes de atacá-lo num estado quiescente.

Constatou-se que o tratamento com uma única droga anti-HIV causa um rápido declínio da quantidade de vírus no plasma e um aumento na concentração das células CD4, que constituem o principal alvo da infecção. Porém, o tratamento prolongado com droga única sempre resulta no “aparecimento” de vírus resistentes. Na verdade, a droga exerce uma pressão darwiniana que seleciona os mutantes virais preexistentes ao tratamento que são naturalmente resistentes. A substituição do tipo-selvagem no plasma por mutantes resistentes à droga ocorre duas semanas após o início do tratamento (Ho et alii, 1995; Wei et alii, 1995). Por exemplo, quando o tratamento é feito exclusivamente com AZT, os filamentos resistentes chegam a apresentar até cinco mutações características na região do gene *pol* que codifica a transcriptase reversa. A resistência se intensifica com o acúmulo das mutações (Kellam et alii, 1992). Se o tratamento é feito usando-se ddI, o filamento resistente apresenta um padrão diferente de mutações (St. Clair et alii, 1991). Por isso, maior esperança de sobrevivência é oferecida quando várias drogas são ministradas simultaneamente e tão logo se descubra a presença do vírus no pacien-

te. Essa forma agressiva de terapia reduz a chance de sucesso do vírus, pois, para sobreviver, ele precisa ser resistente a todas as drogas presentes no coquetel. Normalmente, o coquetel é composto por dois inibidores de transcriptase reversa e um inibidor de protease. Por exemplo, a combinação de AZT, 3CT e indinavir chega a reduzir a carga viral a níveis indetectáveis (menos de 100 cópias de HIV por mililitro de sangue). Essa redução dura pelo menos um ano em 90% dos pacientes tratados, retardando o progresso da doença (Richman, 1996).

Algumas descobertas recentes podem levar à elaboração de novas drogas anti-HIV. Tais descobertas estão relacionadas com os receptores de citocinas usados pelo HIV para penetrar nas células do hospedeiro, com as citocinas que naturalmente ligam-se a esses receptores e com o material genético de pessoas (mais) resistentes ao desenvolvimento da doença.

Por exemplo, verificou-se que parte das prostitutas e dos parceiros sexuais de indivíduos infectados pelo HIV que repetidamente expõem-se ao vírus permanecem não infectados. Em 1996, descobriu-se que alguns desses indivíduos têm uma versão mutante do gene que codifica o receptor de citocinas CCR5 (Liu et alii, 1996). Essa mutação leva à formação de uma versão truncada do CCR5 nos macrófagos do portador, que impede a entrada e, conseqüentemente, a proliferação dos filamentos virais M-trópicos. Cerca de 20% dos caucasianos do norte da Europa são homozigotos ou heterozigotos com relação a essa variante, o que os torna completa ou parcialmente resistentes à infecção por filamentos M-trópicos. Heterozigotos têm um grau variável de proteção (O'Brien e Dean, 1997). Tais pessoas, porém, são vulneráveis aos filamentos virais T-trópicos.

O receptor primário do HIV, a proteína CD4, é componente essencial do sistema imunológico. Por isso, uma terapia que interfira no seu funcionamento por um longo período pode ser problemática. Já o receptor CCR5 parece ser menos importante, pois pessoas que possuem a versão defeituosa

sa levam uma vida aparentemente normal. A ausência de um fenótipo associado a esse defeito deve advir da natureza redundante dos receptores de citocinas. Assim, a perda total ou parcial de CCR5 pode ser compensada por uma maior atividade de outro receptor, como o CCR1 (Liu et alii, 1996). Uma estratégia terapêutica que deverá ser investigada é um modo de bloquear o receptor CCR5, de maneira que impeça a ligação dele com o vírus.

No começo deste ano, descobriu-se que algumas pessoas infectadas por HIV, que têm um gene mutante responsável pela fabricação da molécula SDF-1, progredem muito mais lentamente para Aids do que as que possuem uma versão normal desse gene. SDF-1 é uma citocina que normalmente liga-se ao receptor CXCR4 nos linfócitos T; receptor que o vírus também necessita para sua invasão. Esse resultado sugere que o gene mutante ajuda a proteger as pessoas infectadas, presumivelmente, porque aumenta a produção de SDF-1 (Winkler et alii, 1998). Dessa forma, SDF-1 inibe a infecção por competir com vírus T-trópicos pelos receptores CXCR4. Essa descoberta marca a primeira vez que uma mutação num gene que codifica uma citocina é capaz de alterar o curso da infecção. Se a hipótese de que esse gene mutante intensifica a produção de SDF-1 estiver correta, então, em breve, surgirá uma nova geração de remédios baseada em SDF-1 ou numa versão modificada dessa molécula (Balter, 1998).

2. A QUESTÃO CENTRAL AINDA NÃO RESPONDIDA

A dinâmica evolucionária da infecção causada pelo HIV pode ser dividida em três fases (Nowak, 1992).

Na primeira, cerca da metade dos pacientes infectados apresenta febre, problemas neurológicos e dermatológicos. Instala-se um quadro de enfermidade aguda, que começa 2 a 4 semanas após a contaminação e dura em torno de 10 dias. A alta taxa de replicação do vírus provoca um pico na

viremia e dissemina o vírus para os órgãos linfóides. Isso provoca uma forte resposta imunológica, resultando numa grande diminuição da carga viral e na resolução dos sintomas clínicos. Porém, invariavelmente, o vírus escapa desse ataque e produz uma infecção crônica.

A segunda etapa é caracterizada por baixos níveis de HIV. Os pacientes são geralmente assintomáticos. Durante esse período, há um constante declínio na contagem dos linfócitos dotados com a proteína CD4. Essa fase pode durar menos de cinco anos, em 20% dos casos, ou até mais de 20 anos, em 10% dos casos. A duração média do período assintomático é dez anos. Erroneamente, essa fase chegou a ser chamada de período latente, pois supunha-se que, como o nível de HIV mantém-se baixo, então sua atividade também deveria ser pequena. Porém, medidas realizadas por Ho et alii (1995), Wei et alii (1995) e Perelson et alii (1996) revelaram uma intensa atividade viral durante essa fase. Diariamente, bilhões de cópias do HIV são produzidas e removidas. Cerca de 99% do vírus no plasma é gerado por células infectadas por HIV que têm uma meia-vida de aproximadamente dois dias. A meia-vida de partículas de vírus livre foi estimada em seis horas e o tempo gasto entre a infecção de uma célula e a produção de novas partículas virais é da ordem de dois dias e meio, o que dá quase 150 ciclos de replicação viral por ano. Isso possibilita a geração diária de muitas combinações de mutação em cada paciente. Em dez anos, o vírus pode sofrer tanta mutação genética quanto humanos poderiam experimentar no curso de milhões de anos (Nowak e McMichael, 1995).

O estágio final é marcado pelo desenvolvimento da Aids. A contagem de CD4 em pessoas saudáveis varia entre 600 e 1.200 células por mm^3 de sangue. Em pacientes com Aids, essa contagem é inferior a 200/ mm^3 , o que permite que a quantidade de vírus torne-se 100 a 1.000 vezes maior do que na fase anterior, favorecendo o desenvolvimento de infecções oportunistas. Pacientes com Aids raramente sobrevivem mais de dois anos.

O que controla a duração dessas três fases é uma questão fundamental que ainda não foi respondida (Nowak, 1992; Nowak e May, 1992). É aqui que um modelo matemático pode dar alguma contribuição.

3. MODELOS SOBRE A DINÂMICA DO HIV IN VIVO

Martin Nowak e colaboradores elaboraram uma resposta bastante interessante para essa pergunta, baseando-se num simples modelo de dinâmica populacional que envolve o vírus e as células do sistema imunológico. Esse modelo apóia-se na observação de que a alta taxa de mutação do vírus, aliada a sua alta taxa de replicação, aumenta a probabilidade de surgirem variantes virais capazes de escapar das defesas imunológicas. Esse “escape” ocorre devido a mudanças nos epítomos (peptídeos virais) reconhecidos pelas células brancas.

É mais difícil para o sistema imunológico detectar partículas virais com menos epítomos reconhecíveis. Por isso, uma mutação pode tornar-se uma vantagem de sobrevivência, ao permitir que esse mutante aumente de quantidade, pelo menos até o sistema imunológico descobrir e reagir aos peptídeos alterados.

Nowak suspeita que o crescimento da diversidade viral seja a causa e não uma consequência do desenvolvimento da Aids. Diversidade resulta da produção de variedade (mutação) e de um peneiramento dessa variedade (seleção). Aumentos na diversificação tendem a provocar aumentos na carga viral, que é o que efetivamente causa a doença. Através de um conjunto de equações diferenciais não-lineares (Nowak et alii, 1991; Nowak, 1992), mostra-se que o sistema imunológico é capaz de controlar – mas não erradicar completamente – uma quasi-espécie viral cuja diversidade esteja abaixo de um determinado valor limite. Esse limite é definido por uma relação entre as propriedades biológicas do parasita e das células brancas do hospedeiro. Quando a população de filamentos virais excede esse limiar de diversidade, o sistema

imunológico torna-se incapaz de combater o HIV e, conseqüentemente, o quadro de Aids se instala. Assim, o acúmulo de diversidade antigênica durante o período assintomático, ocasionado pela produção contínua de mutantes, é responsável pela infecção persistente que o vírus estabelece. O efeito final desse crescimento contínuo de diversidade é um aumento brutal da carga viral e o conseqüente colapso do sistema imunológico.

Estudos recentes têm mostrado que um rápido progresso da doença pode ser associado a uma fraca resposta imunológica, implicando alta carga viral e baixa diversidade antigênica. Uma progressão lenta tende a apresentar uma pequena carga viral, mas maior diversidade (Nowak et alii, 1996).

Logo após a infecção inicial por HIV, a concentração de vírus no plasma tende a aumentar. Tem-se assumido que a concentração cai, posteriormente, devido à resposta imunológica específica ao HIV. Um modelo matemático foi construído por Phillips (1996) para investigar essa relação causal. Esse modelo sugere que o declínio da concentração viral, após o pico, pode não ser resultado da ação das respostas imunológicas. O decréscimo pode ser simplesmente uma consequência de uma maior dificuldade que o vírus tem para achar células não infectadas disponíveis. Segundo esse modelo, o aparecimento da resposta imunológica específica ao HIV é uma consequência do alto nível do vírus, mas não é a principal causa do seu declínio. Um suporte para esse modelo é a observação de que, em alguns pacientes, não foram encontradas evidências de uma resposta específica ao HIV após o pico inicial da viremia, que deveria ser dada por linfócitos T citolíticos e anticorpos neutralizantes. Recentemente, porém, constatou-se que os linfócitos T citolíticos têm um papel central no controle da infecção (Ogg et alii, 1998), inclusive nos estágios iniciais (Borrow et alii, 1997), o que contradiz o modelo de Phillips.

Outro modelo desenvolvido por Nowak e colaboradores sugere que pacientes que

reconhecem apenas um epítopo viral têm uma resposta dada pela população de linfócitos T citolíticos mais estável e, assim, controlam o vírus mais eficientemente do que os que reconhecem e atacam vários epítomos. Esse modelo (Nowak et alii, 1995) baseia-se no fato de que dois hemofílicos infectados numa mesma ocasião apresentaram respostas ao HIV muito diferentes. Enquanto um paciente, cujos linfócitos T citolíticos respondem a um único epítopo de gene *gag*, permanece bem, o outro, que respondia a três epítomos diferentes desse mesmo gene, morreu oito anos após a contaminação. Suspeita-se que, quanto mais epítomos o sistema imunológico reconheça, mais ele possa ser confundido pelo surgimento de variantes. O modelo propõe que as vacinas contra o HIV deverão induzir a criação de uma resposta dirigida principalmente contra os epítomos conservados, isto é, contra aqueles que correspondem às regiões constantes do genoma do vírus.

4. MODELOS PARA TERAPIAS ANTI-HIV

O problema da resistência à droga no tratamento da infecção tem se tornado uma barreira crescente para o uso da quimioterapia, pois o tratamento perde gradualmente sua efetividade e os benefícios acabam sendo de curta duração. Um fator-chave na quimioterapia do HIV é a rápida seleção de filamentos (mutantes) resistentes à droga. Essa resistência, junto com os efeitos colaterais e a toxicidade da droga, impõe vínculos temporais na duração do tratamento, assim como questões sobre o período e o início da terapia.

O AZT foi sintetizado, originalmente, como uma droga anticâncer em 1964, mas não apresentou bons resultados. Os primeiros testes como uma droga anti-HIV foram realizados em 1985 (Yarchoan et alii, 1988). O AZT é muito semelhante ao nucleotídeo de timidina, a letra *T* do famoso alfabeto *A,C,G,T*. Por isso, a transcriptase reversa pode incorporar erroneamente AZT numa

cadeia crescente de DNA viral, no lugar do trifosfato de timidina normal. Quando tenta adicionar o nucleotídeo seguinte, ela é impedida, pois o AZT carece do grupo hidroxil necessário para forjar a ponte química com o próximo elo. O vírus não pode reparar esse erro e a síntese de DNA viral pára.

Kirschner e Webb (1996; 1997) elaboraram um modelo para descrever a dinâmica populacional da replicação do vírus, após o tratamento com AZT, e o subsequente aumento da concentração de mutantes resistentes. O objetivo desses autores foi investigar possíveis protocolos de tratamento usando apenas AZT. Por motivos exclusivamente econômicos, a monoterapia é ainda uma abordagem terapêutica comum. O coquetel, a forma mais eficiente de combate ao vírus, custa caro – mais de mil dólares por mês, por paciente.

O modelo de Kirschner e Webb é um sistema de equações diferenciais que descrevem a interação do sistema imunológico infectado por HIV com o AZT. A resolução numérica das equações fornece três resultados interessantes: 1) o período diário do tratamento não afeta o resultado final. Assim, 500 mg/dia ingeridas de uma só vez ou 100 mg tomadas cinco vezes ao dia produzem o mesmo efeito. Doses menores têm a vantagem de diminuir a toxicidade e os efeitos colaterais; 2) há uma certa dose ideal, abaixo da qual quase não há efeito e acima da qual a quantidade extra de droga não tem papel positivo; 3) o tratamento com AZT não deve começar enquanto a contagem de CD4 estiver acima de 500/mm³, e traz pouco benefício para pacientes com contagem menor que 200/mm³. As simulações indicam um benefício maior quando a contagem de CD4 é maior que 250/mm³, mas menor que 400/mm³.

Assim, o início do tratamento depende da proporção entre o filamento sensível e o resistente à droga, que estão em competição. Um início muito precoce faz com que o filamento resistente substitua o sensível muito rapidamente. Por outro lado, um tratamento muito tardio é também pouco eficiente, porque o mutante insensível já pôde atingir uma alta concentração, que, mesmo

sendo reduzida após o início do tratamento, é recuperada rapidamente. Essa previsão do modelo encontra respaldo em dados clínicos (Kirschner e Webb, 1996; 1997).

Atualmente, discute-se se as estratégias de tratamento deveriam se basear apenas na contagem de CD4. Constatou-se que sujeitos com contagem de CD4 maior que $500/\text{mm}^3$ podem progredir tão rapidamente para a Aids quanto aqueles com contagens muito menores. Mellors et alii (1996) sugeriram que o nível de estado quasi-estacionário da viremia seis meses após a infecção é um indicador melhor da rapidez com que a doença progredirá. Esse nível costuma variar entre 100 e 1.000.000 de cópias de HIV por mililitro de sangue. Pacientes com baixo nível viral permanecem assintomáticos por um longo período, enquanto pacientes com nível alto caminham rapidamente para a Aids.

Um modelo sugerido por De Boer e Boucher (1997) trata de uma abordagem terapêutica extremamente controversa para combater o HIV. Os autores conjecturam que uma ligeira redução na contagem de células CD4 pode reduzir fortemente a carga viral, uma vez que diminui-se a disponibilidade das células-alvo. Assim, a combinação de um tratamento anti-CD4 com a terapia anti-HIV convencional poderia prevenir o crescimento de mutantes resistentes à droga. A crítica que se faz é que parece muito arriscado receitar uma droga imunossupressora (como a ciclosporina), cujo efeito é reduzir a ativação ou a contagem de células CD4, para pacientes que já apresentam imunodeficiência.

Atualmente, a melhor forma de combater o HIV é usando-se várias drogas simultaneamente. A efetividade dessa terapia poderia ser aumentada se fossem desenvolvidas abordagens dinâmicas, em que a combinação das múltiplas drogas recebidas por um paciente mudasse durante o tempo em resposta à progressão da doença, que seria avaliada medindo-se a contagem de CD4, a carga e a diversidade virais, etc. Wein et alii (1997) propuseram um método que permite determinar a mistura ótima de drogas, em cada instante de tempo, a fim de

minimizar a carga viral total durante um certo intervalo de tempo (por exemplo, um ano). Porém, a implementação desse procedimento é, na prática, extremamente complicada. Seria necessário acoplar ao paciente aparelhos que avaliassem periodicamente suas condições imunológicas e o estado da infecção, além de aparelhos que injetassem, automaticamente, a combinação de drogas selecionada.

5. MODELOS PARA A EPIDEMIA

Apesar dos notáveis avanços no entendimento dos aspectos biológicos do HIV, os organismos de planejamento de saúde pública continuam sofrendo com a dificuldade de estabelecer parâmetros epidemiológicos relacionados com os mecanismos diversificados da transmissão do vírus (May e Anderson, 1987).

Desde 1987 já se têm evidências de que o vírus está, cada vez mais, infectando populações anteriormente não consideradas grupos de risco, como é o caso dos heterossexuais não usuários de droga intravenosa, principalmente nos países do Terceiro Mundo (Anderson et alii, 1988). Fatos desse tipo influenciam sobremaneira os aspectos demográficos e socioeconômicos de um país. Por isso, na formulação de modelos epidemiológicos, deve-se considerar as características da realidade local.

A coleta de dados sobre a evolução do número de indivíduos infectados, nos diversos países, por região geográfica e por comportamento de risco, e a identificação dos parâmetros relativos aos modelos em questão e como, ao longo do tempo, essas populações variaram, talvez possibilitem o estabelecimento de políticas mais efetivas em relação à prevenção, partindo do perfil epidemiológico gerado pelos modelos elaborados.

É claro que as peculiaridades da transmissão e do desenvolvimento da infecção por HIV proporcionam dificuldades experimentais na identificação dos parâmetros

epidemiológicos (May e Anderson, 1987). A taxa de disseminação do HIV depende de vários fatores, como: o número de relações sexuais envolvendo indivíduos infectados que não usam preservativos, a taxa de aquisição de novos parceiros sexuais e a probabilidade de transmissão do vírus de um indivíduo infectado para um parceiro suscetível, em uma relação. Além desses fatores de caráter exclusivamente sexual, deve-se também levar em conta a transmissão pelo uso descuidado e coletivo de drogas intravenosas e em transfusões de sangue não testado. A magnitude de cada um desses parâmetros varia de acordo com as diversas parcelas da população, que pode ser dividida por sexo, preferência sexual, faixa etária, etc.

Outro fator que influencia fortemente a taxa de disseminação do HIV é a longa duração do período assintomático da doença. Embora a infecção inicial possa produzir sintomas, alertando que algo ruim aconteceu, um indivíduo portador é capaz de, inconscientemente, contaminar outros, por desconhecer suas reais condições de saúde.

Anderson et alii (1988) estudaram a propagação da infecção por HIV em uma população, fazendo uso de um par de equações diferenciais relativas à população total e à população infectada, e usando dados epidemiológicos de países como Brasil, Quênia e Ruanda. Eles chegaram a vários resultados sobre as mudanças na distribuição da população por idade, causadas pela propagação da infecção. Tais resultados dependem criticamente da magnitude de vários parâmetros demográficos e epidemiológicos. Um desses parâmetros relaciona-se com o número de casos secundários de infecção que são gerados a partir de um caso primário. Simplificadamente, se o número médio de infecções (secundárias) produzidas por um indivíduo infectado (primário) é maior que 1, então a doença tende a se propagar. Caso contrário, ela tende a diminuir (May e Anderson, 1987).

Nesse modelo, porém, não se consideram as mudanças de perfis populacionais da doença que, ao que parece, ocorreram

fortemente em alguns países que optaram por maciças campanhas de prevenção. Tais mudanças foram causadas por alterações de comportamento nos chamados grupos de risco, que passaram a tomar medidas preventivas, além do desleixo de grupos anteriormente não considerados nas análises.

Informações precisas sobre a duração e a intensidade típicas da infecção, parcela de infectados com HIV que desenvolvem a Aids, dados sobre a transmissão de mães infectadas para filhos e as origens da epidemia começam, agora, a aparecer mais efetivamente na literatura científica, permitindo elaborar modelagens matemáticas, talvez mais precisas, dos aspectos dinâmicos das populações infectadas. Assim, os modelos de dinâmica populacional citados podem ser ampliados, ou mesmo modificados, introduzindo-se as abordagens SIR e SIRS (Awerbuch, 1994). Além disso, considerando-se as interações entre os diversos grupos socioespaciais (Dendrinis e Sonis, 1990), correspondentes aos diversos grupos sociais associados a comportamentos de risco, talvez possa-se chegar a descrições e previsões de utilidade para os órgãos de planejamento de saúde pública.

6. CONCLUSÃO

Ao longo deste artigo, tentou-se mostrar que, embora numa primeira análise seja aparentemente estranho, a matemática pode dar uma contribuição relevante ao combate à infecção causada pelo HIV. Os órgãos responsáveis pela saúde pública deveriam se interessar por modelos epidemiológicos, como os descritos na seção 5, para efeito de controle da propagação da infecção e de planejamento de campanhas de prevenção e, futuramente, de vacinação. E as terapias de pacientes infectados talvez pudessem ser melhoradas, seguindo-se os resultados de modelos populacionais de células, como os apresentados nas seções 3 e 4, que estudam formas ótimas de uso de uma ou mais drogas anti-HIV.

BIBLIOGRAFIA

- ABBAS, A. K. et alii. *Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro, Revinter, 1995.
- ANDERSON, R. M. et alii. "Possible Demographic Consequences of AIDS in Developing Countries", in *Nature* 332, pp. 228-34, 1988.
- ARMELAGOS, G. J. "The Viral Superhighway", in *The Sciences*, jan./feb., pp. 24-9, 1998.
- AWERBUCH, T. "Evolution of Mathematical Models of Epidemics", in *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 740, 1994, pp. 232-41.
- BALTER, M. "Chemokine Mutation Slows Progression", in *Science* 279, 1998, p. 327.
- BARRÉ-SINOUSI, F. et alii. "Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)", in *Science* 220, 1983, pp. 868-71.
- BORROW, P. et alii. "Antiviral Pressure Exerted by HIV-I-Specific Cytotoxic T Lymphocytes (CTLs) During Primary Infection Demonstrated by Rapid Selection of CTL Escape Virus", in *Nature Med.* 3, 1997, pp. 205-11.
- CASTILHO, E. A. e BASTOS, F. I. "Aids (1981-1997): o Rastro da Tormenta", in *Revista USP* 33, maio/1997, pp. 7-19.
- CICHUTEK, K. et alii. "Development of a Quasispecies of Human Immunodeficiency Virus Type I in Vivo", in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 1992, pp. 7365-69.
- DE BOER, R. J. e BOERLIJST, M. C. "Diversity and Virulence Thresholds in AIDS", in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1994, pp. 544-8.
- DE BOER, R. J. e BOUCHER, C. A. B. "Anti-CD4 Therapy AIDS Suggested by Mathematical Models", in *Proc. R. Soc. London B* 263, 1996, pp. 899-905.
- DENDRINOS, D. S. e SONIS, M. *Chaos and Socio-Spatial Dynamics*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
- EIGEN, M. "Viral Quasispecies", in *Sci. Am.* 269(1), 1993, pp. 32-39.
- ESSUNGER, P. e PERELSON, A. S. "Modeling HIV Infection of CD4 T-Cell Subpopulations", in *J. Theor. Biol.* 170, 1994, pp. 367-91.
- FAUCI, A. S. "Host Factors and the Pathogenesis of HIV-I Induced Disease", in *Nature* 384, 1996, pp. 529-34.
- GOUESBET, G. et alii. "Reconstructing a Dynamics from a Scalar Time Series", in *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 808, 1997, pp. 25-50.
- HASELTINE, W. A. e WONG-STAAAL, F. "The Molecular Biology of the AIDS Virus", in *Sci. Am.* 259(4), 1988, pp. 34-42.
- HERZ A.V. M. et alii. "Viral Dynamics In Vivo: Limitations on Estimates of Intracellular Delay and Virus Decay", in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1996, pp. 7247-51.
- HO, D. D. et alii. "Rapid Turnover of Plasma Virions and CD4 Lymphocytes in HIV-I Infection", in *Nature* 373, 1995, pp. 123-6.
- KELLAM, P. et alii. "Fifth Mutation in Human Immunodeficiency Virus Type I Reverse Transcriptase Contributes to the Development of High-level Resistance to Zidovudine", in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 1992, pp. 1934-8.
- KIRSCHNER, D. E. e WEBB G. F. "A Model for Treatment Strategy in the Chemotherapy of AIDS", in *Bull. Math. Biol.* 58, 1996, pp. 367-90.
- . "Understanding Drug Resistance for Monotherapy Treatment of HIV Infection", in *Bull. Math. Biol.* 59, 1997, pp. 763-85.
- LIU R. et alii. "Homozygous Defect in HIV-I Coreceptor Accounts for Resistance of Some Multiply-exposed Individuals to HIV-I Infection", in *Cell* 86, 1996, pp. 367-77.
- MARX, J. L. "Human T-Cell Leukemia Virus Linked to AIDS", in *Science* 220, 1983, pp. 806-9.
- MAY, R. M. e ANDERSON, R. M. "Transmission Dynamics of HIV Infection", in *Nature* 326, 1987, pp. 137-42.

MCLEAN, A. R. e NOWAK, M. A. "Models of Interactions Between HIV and Other Pathogens", in *J. Theor. Biol.* 155, 1992, pp. 69-86.

MELLORS, J. W. et alii. "Prognosis in HIV-I Infection Predicted by the Quantity of Virus in Plasma", in *Science* 272, 1996, pp. 1167-70.

MONTEIRO, L. H. A. e PIQUEIRA, J. R. C. "A Model for the Early Evolution of Self-replicating Polymers", in *J. Theor. Biol.*, 1998, a ser impresso.

MURRAY, J. D. *Mathematical Biology*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.

NOVAK, M. A. "Variability of HIV Infections", in *J. Theor. Biol.* 155, 1992, pp. 1-20.

———— e MAY, R. M. "Coexistence and Competition in HIV Infections", in *J. Theor. Biol.* 159, 1992, pp. 329-42.

———— e MCMICHAEL, A. J. "How HIV Defeats the Immune System", in *Sci. Am.* 273(2), 1995, pp. 42-9.

———— e BANGHAM, C. R. M. "Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses", in *Science* 272, 1996, pp. 74-9.

———— et alii. "Antigenic Diversity Thresholds and the Development of AIDS", in *Science* 254, 1991, pp. 963-69.

————. "Antigenic Oscillations and Shifting Immunodominance in HIV-I Infections", in *Nature* 375, 1995, pp. 606-11.

————. "HIV-I Evolution and Disease Progression", in *Science* 274, 1996, pp. 1008-10.

————. "Anti-viral Drug Treatment: Dynamics of Resistance in Free Virus and Infected Cell Populations", in *J. Theor. Biol.* 184, 1997, pp. 203-17.

OGG, G. S. et alii. "Quantitation of HIV-I-Specific Cytotoxic T Lymphocytes and Plasma Load of Viral RNA", in *Science*, 279, 1998, pp. 2103-06.

O'BRIEN, S. J. e DEAN, M. "In Search of AIDS-Resistance Genes", in *Sci. Am.* 277(3), 1997, pp. 28-35.

PERELSON, A. S. et alii. "HIV-I Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-span, and Viral Generation Time", in *Science* 271, 1996, pp. 1582-86.

PHILLIPS, A. N. "Reduction of HIV Concentration During Acute Infection: Independence from a Specific Immune Response", in *Science* 271, 1996, pp. 497-99.

POPOVIC, M. et alii. "Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS", in *Science* 224, 1984, pp. 497-500.

PRESTON, B. D. et alii. "Fidelity of HIV-I Reverse Transcriptase", in *Science* 242, 1988, pp. 1168-71.

RICHMAN, D. D. "HIV Therapeutics", in *Science* 272, 1996, pp. 1886-8.

ROBERTS, J. D. et alii. "The Accuracy of Reverse Transcriptase from HIV-I", in *Science* 242, 1988, pp. 1171-3.

SOLOMON, M. E. *Dinâmica de Populações*. São Paulo, Epusp, 1976.

ST. CLAIR, M. H. et alii. "Resistance to ddI and Sensitivity to AZT Induced by a Mutation in HIV-I Reverse Transcriptase", in *Science* 253, 1991, pp. 1557-59.

WEI, X. et alii. "Viral Dynamics in Human Immunodeficiency Virus Type I Infection", in *Nature* 373, 1995, pp. 117-22.

WEIN, L. M. et alii. "Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses", in *Science* 272, 1996, pp. 74-9.

WINKLER, C. et alii. "Genetic Restriction of AIDS Pathogenesis by an SDF-I Chemokine Gene Variant", in *Science* 279, 1998, pp. 389-93.

YARCHOAN, R. et alii. "AIDS Therapies", in *Sci. Am.* 259(4), 1988, pp. 88-97.

ZHU, T. et alii. "An African HIV-I Sequence from 1959 and Implications for the Origin of the Epidemic", in *Nature* 391, 1998, pp. 594-7.